

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Grado en Medicina Universidad Jaume I

Facultad de ciencias de la salud

IMPACTO PRONÓSTICO DEL SEXO EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA TRAS UN INGRESO POR INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

Autor: Mario Jorge Estellés Vargas

Tutora: Patricia Palau Sempio



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su AUTORIZACIÓN para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y CERTIFICA que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: Impacto pronóstico del sexo en la insuficiencia cardiaca tras un ingreso por insuficiencia cardiaca aguda

ALUMNO/A: Mario Jorge Estellés Vargas

DNI: 22595123-S

PROFESOR/A TUTOR/A: Patricia Palau Sampio

Fdo (Tutor/a):

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	6
2. MATERIAL Y MÉTODOS	7
2.1. Grupo de Estudio y Protocolo	7
2.2. Seguimiento y Variables.....	8
2.3. Consideraciones éticas	8
2.4. Objetivo Primario	8
2.5. Análisis estadístico	8
3. RESULTADOS	9
3.1. Características basales de los pacientes.....	9
3.2. Mortalidad y reingreso por insuficiencia cardiaca en la población general y estratificada según sexo.....	11
4. DISCUSIÓN	13
4.1. Supervivencia y Reingreso	13
4.2. Perfil clínico y diferencias fisiopatológicas de hombres y mujeres	14
4.3. Medicación en la insuficiencia cardiaca	14
4.4. Limitaciones del estudio	14
5. CONCLUSIONES	15
6. AGRADECIMIENTOS	15
7. BIBLIOGRAFÍA.....	16

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

1. Tabla 1. Características basales de los pacientes.....	10
2. Figura 1. Curva de Kaplan – Meier de estimación de supervivencia. Mortalidad y/o reingreso por IC en la población general.....	12
3. Figura 2. Curva de Kaplan – Meier de estimación de supervivencia. Mortalidad y/o reingreso por IC según sexo.....	12

Impacto pronóstico del sexo en la insuficiencia cardiaca tras un ingreso por insuficiencia cardiaca aguda

RESUMEN

Introducción: La insuficiencia cardiaca (IC) actualmente constituye una de las primeras causas de ingreso en la población mayor de 65 años en nuestro país, generando un elevado coste socio-sanitario. Es por ello que las actuales guías de práctica clínica recomiendan la creación de unidades de IC para reducir el coste y mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Nuestro objetivo fue describir la epidemiología y morbilidad estratificada según sexo tras un ingreso por IC en un hospital terciario de nuestro entorno sin unidad de IC.

Métodos: Se incluyeron a todos los pacientes ingresados con el diagnóstico de IC desde el 1 octubre de 2016 al 31 julio 2018. Este registro fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital General Universitario de Castellón y la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. El objetivo primario de nuestro estudio fue evaluar las diferencias en cuanto a reingreso y mortalidad por IC en función del sexo. Los datos estadísticos se analizaron con el programa estadístico Stata versión 13.

Resultados: A fecha de julio de 2018 se registraron un total de 535 pacientes. La edad media fue de $73,6 \pm 11,5$ años. El 40.2% fueron mujeres. El 30.7 % presentaban antecedentes cardiopatía isquémica. La distribución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) fue: 293 (54.6%) con una FEVI mayor o igual del 50% y 244 (45.3%) una FEVI menor del 50 %. Se registraron un total de 190 eventos de mortalidad y/o reingreso por IC. Cuando estos resultados se estratifican según el sexo, no se obtuvieron diferencias significativas (prueba de Mantel-Cox, $p = 0,33$).

Conclusiones: la IC constituye una causa de elevada morbilidad en nuestro entorno hospitalario sin que existan diferencias significativas entre ambos sexos.

Palabras clave: Insuficiencia cardiaca (IC), sexo, pronóstico, rehospitalización, mortalidad

ABSTRACT

Introduction: Heart failure (HF) is one of the main causes of hospital admission in the population aged over 65 in our country and is associated with generated a high socio-sanitary cost. Current clinical practice guidelines recommend the creation of outpatient' clinic of HF to reduce costs and improve the quality of life of HF patients. Our aim was to describe the epidemiology, morbidity and mortality stratified according to sex after an hospital admission for HF in a tertiary referral hospital without outpatient' clinics of HF.

Methods: Patients who were hospitalized due to HF since 1st of October 2016 to 31st of July 2018 were registered. This registry was approved by the Clinical Research Ethics Committee of *Hospital Universitario de Castellón*, and the Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. The primary objective of our study was to assess differences in HF readmission and/or mortality according to sex. Statistical data were analyzed with the statistical program Stata version 13.

Results: A total of 535 patients were registered. The average age was 73.6 ± 11.5 . 40.2% were women. 30.7 % had a history of ischemic heart disease. The distribution of left ventricular ejection fraction (LVEF) was: 293 (54.6%) had LVEF greater than or equal to 50% and 244 (45.3%) LVEF less than 50%. A total of 190 events of mortality and/ or readmissions for HF were recorded. When these results were stratified according to sex, no significant differences were obtained (long rank test, $p = 0.33$).

Conclusions: HF is a cause of high mortality in our hospital environment without significant differences between both sexes.

Key Words: Heart failure (HF), sex, prognosis, differences, readmission, mortality

EXTENDED SUMMARY

Introduction

Heart failure (HF) is one of the most prevalent disease in developed countries and is currently the first cause of hospital admission in the population aged over 65, presenting a high morbidity and mortality together with a high health care cost. The prevalence of HF in western countries is estimated around 10% in people over 60 years and in spite of therapeutic advances, it presents poor prognosis with a rehospitalization rate ranging from 25% to 30%.

Objectives

The aim of this study is to evaluate the differences according to sex in terms of prevalence, clinical characteristics and prognosis after a hospital admission due to HF in the health area of Castellón.

Methods

It is a prospective observational study in which were included patients admitted with the diagnosis of new-onset or decompensated HF from 1 October 2016 to 31 July 2018. We excluded all patients who after conducting the complementary explorations were ruled out HF as a cause of their dyspnea.

During hospitalization, data on demographic characteristics, clinics, supplementary examinations and pre-treatment for both admission and discharge were systematically recorded using preestablished registration questionnaires. All patients were measured natriuretic peptide concentration as well as complementary explorations (electrocardiogram and echocardiogram to determine left ventricular ejection fraction, LVEF) in order to diagnose HF.

This registry was approved by the Clinical Research Ethics Committee of *Hospital Universitario de Castellón* and the Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

For comparison of quantitative variables represented as average \pm standard or median deviation (interquartile range) it was used the Student's T test or the test U Mann – Whitney according to whether the variable showed a normal distribution or not. The categorical variables were expressed in percentage and to be compared it was used the Chi-square test (X²) or Fisher exact test.

The general population's and population stratified according to sex were analysed using the Kaplan-Meier method. The logarithmic range test (long-Rank test) was used to assess the differences in survival between women and men.

The primary objective of our study was to evaluate the differences in HF readmission and mortality HF according to sex during medical monitoring.

Results

After a median follow-up of 228 [62 – 452] days, a total of 535 patients were recorded, 40.2% women with an average age of 73.6 ± 11.5 years. Men were younger (71.5 ± 12.2 years) than women (76.8 ± 9.3 years; $p < 0.01$). 30.7% had a history of ischemic heart disease being more frequent in males than in women (36.9% compared to 21.5%; $p < 0.01$),

Heart failure with left ventricular ejection fraction (LVEF) $< 50\%$ was more common in men [40 (30-60) %] than in women who presented a LVEF with values above 50% (retained) [60 (45-65) %]; $P < 0.01$.

The survival curves of the general population are shown in Figure 1 and the curves stratified according to sex are set out in Figure 2. No significant differences were obtained (Mantel-Cox test = 0.33) in terms of death and/or readmission for HF when comparing both sexes.

Discussion

In this study there were differences in terms of prognosis between both sexes. This result agrees with some published studies but also opposes other authors who have described the existence of higher mortality and readmission in the case of men.

The clinical profile of the patients included in our registry is similar to that described in other studies. Men present HF at younger ages, their main etiology is ischemic heart disease and have reduced ejection fraction (HFrEF) in greater proportion. In women, the onset of HF occurs at more advanced ages with a preserved ejection fraction (HFpEF) in most cases.

Conclusion

HF is a cause of high mortality and readmission due to HF in our hospital environment without significant differences between both sexes. More follow up time is needed as well as a larger number of patients to draw definitive conclusions.

LISTA ABREVIATURAS

- BNP: Péptido natriurético atrial
- CV: Cardiovascular
- DM: Diabetes Mellitus
- EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- FA: Fibrilación auricular
- FC: Frecuencia cardíaca
- FE_c: Fracción de eyección conservada
- FE_r: Fracción de eyección reducida
- FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
- FG: Filtrado glomerular
- HP: Hospitalización previa
- HTA: Hipertensión arterial
- IC: Insuficiencia Cardíaca
- ICA: Insuficiencia Cardíaca aguda
- ICFE_c: Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección conservada
- ICFE_r: Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección reducida
- IR: Insuficiencia renal
- IRC: Insuficiencia renal crónica
- NYHA: Asociación del Corazón de Nueva York
- PAS: Presión arterial sistólica

1. INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) es un problema creciente de salud en todo el mundo y es una de las enfermedades más prevalentes en países desarrollados. En la práctica clínica la IC presenta una gran morbilidad y un elevado coste sanitario, constituyendo la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años. La prevalencia de IC aumenta exponencialmente con la edad estimándose que en la población mayor de 60 años existe un 10% de afectados por esta enfermedad **(1 – 4)**.

A pesar de los avances terapéuticos realizados la insuficiencia cardiaca aguda (ICA), esta presenta mal pronóstico con una mortalidad hospitalaria que oscila entre el 4 y el 7% y una tasa de rehospitalizaciones que va del 25 al 30% **(2)**.

Centrándonos en la perspectiva de las diferencias en cuanto al sexo es importante recalcar que históricamente las mujeres han sido excluidas de los diferentes ensayos clínicos realizados hasta la fecha, siendo la proporción de mujeres incluidas inferior al 20% en algunos estudios, mientras que aproximadamente el 50% de los ingresos por esta patología son mujeres **(5 – 8)**.

En los estudios en los que se han incluido tanto hombres como a mujeres se han visto que existen diferencias relevantes. En el caso de los hombres la patología se desarrolla antes y presentaban disfunción ventricular sistólica con una fracción de eyección <50% o reducida (FE_r) en mayor proporción. Si nos referimos a las mujeres la aparición de la IC se produce en edades más avanzadas además de presentar una fracción de eyección >50 % o conservada (FE_c) más frecuentemente **(1, 5, 9 – 12)**.

El objetivo de este trabajo es evaluar las posibles diferencias en función del sexo en cuanto a prevalencia, las características clínicas, pronóstico y morbilidad tras un ingreso por IC aguda en el área de salud de Castellón.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Grupo de Estudio y Protocolo

Se trata de un estudio observacional prospectivo que incluyó a una cohorte de pacientes ingresados con el diagnóstico de insuficiencia cardíaca aguda (ICA) en el servicio de cardiología de un hospital universitario de nivel terciario (Hospital General Universitario de Castellón) entre 1 de octubre de 2016 y el 31 de julio de 2018.

La ICA se definió según lo establecido en las guías de práctica clínica vigentes durante el estudio (1). Se incluyó en el registro a los pacientes con IC de nueva aparición o descompensación aguda de una IC crónica.

Durante la hospitalización se registraron sistemáticamente los datos relativos a características demográficas (edad, sexo y factores de riesgo cardiovascular), clínicas (insuficiencia cardíaca previa y otras comorbilidades), exámenes complementarios (parámetros analíticos y ecocardiográficos) y tratamiento tanto previo al ingreso como al alta mediante cuestionarios de registro preestablecidos.

Para llegar al diagnóstico de ICA se realizó a todos los pacientes pruebas de laboratorio (medición de la concentración plasmática de péptido natriurético) así como exploraciones complementarias (electrocardiograma y ecocardiograma para determinar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo o FEVI).

El tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA – II), bloqueadores beta, diuréticos y antagonistas aldosterona también fueron registrados

2.2. Seguimiento y Variables

Desde el 1 de octubre de 2016 al 31 de julio de 2018 se incluyeron a todos los pacientes que ingresaban con diagnóstico IC. Se excluyó a todos los pacientes que tras realizar las exploraciones complementarias no presentaran criterios diagnósticos de IC.

Las variables recogidas durante la hospitalización fueron agrupadas como historia demográfica y médica, signos vitales, exploraciones complementarias (datos ecocardiográficos y pruebas de laboratorio) y medicación.

2.3. Consideraciones éticas

Este registro fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital General Universitario de Castellón y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

2.4. Objetivo Primario

El objetivo primario de nuestro estudio fue evaluar las diferencias en cuanto a reingreso y mortalidad por IC en función del sexo.

2.5. Análisis estadístico

Para la descripción de las variables cuantitativas se utilizó media \pm desviación estándar o mediana (rango intercuartílico) según fuera apropiado. Para las comparaciones entre grupos se utilizó la prueba de T de Student o bien el test U Mann – Whitney según si la variable mostraba una distribución normal o no. Las variables categóricas se expresaron en porcentaje y para comparar sus proporciones se utilizó la prueba de la Chi cuadrado (X^2) o test exacto de Fisher.

Se analizaron las curvas de supervivencia, mediante el método de Kaplan – Meier para el grupo total de pacientes y estratificados por sexo. Se utilizó el test de rangos logarítmicos (test del long – Rank) para valorar las diferencias de supervivencia entre grupos.

Se consideró que las diferencias entre el grupo de hombres y el de mujeres eran estadísticamente significativos cuando el valor de p en la variable analizada era $< 0,05$. El programa estadístico utilizado fue Stata Statistical Software, versión 13.

3. RESULTADOS

3.1. Características basales de los pacientes

Tras una mediana de seguimiento de 228 [62 – 452] días se registraron un total de 535 pacientes. Del total de pacientes, 215 (40,2%) fueron mujeres con una media de edad general de $73,6 \pm 11,5$ años. Como dato relevante destaca que los hombres eran más jóvenes ($71,5 \pm 12,2$ años) que las mujeres ($76,8 \pm 9,3$ años; $p < 0,01$).

Las diferencias por sexo en las características basales, en las pruebas complementarias realizadas y el tratamiento farmacológico recibido se describen en la **Tabla 1**. Los varones presentaron una mayor prevalencia de cardiopatía isquémica (36,9% frente al 21,5%; $p < 0,01$), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (31,3% frente al 12,2%; $p < 0,01$) y niveles superiores de creatinina sérica ($1,4 \pm 0,8$ frente a $1,1 \pm 0,7$; $p < 0,01$). Sin embargo, las mujeres presentaban con mayor frecuencia clase funcional III/IV de la escala NYHA (24,2% frente a 15,3%; $p = 0,01$) con marcada limitación o incapacidad de realización de actividad física.

La depresión de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), definida como una FEVI $< 50\%$, fue más frecuente en hombres [40 (30-60) %] frente a las mujeres que presentaron una FEVI con valores por encima del 50 % (conservada) [60 (45-65) %]; $p < 0,01$.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre sexos en la prescripción de fármacos a excepción de los fármacos antialdosterónicos que se prescribieron más en hombres que en mujeres (37,2 frente a 29,3%; $p = 0,03$).

**Tabla 1. Características
basales de los pacientes**

	<i>General (n=535)</i>	<i>Mujeres (n=215)</i>	<i>Hombres (n=320)</i>	<i>P</i>
<i>Historia demográfica y médica</i>				
Edad (años)	73,6 ± 11,5	76,8 ± 9,3	71,5 ± 12,2	<0,01
HP de ICA, n (%)	141 (26,5)	56 (26,3)	85 (26,7)	0,93
Hipertensión, n (%)	427 (79,9)	179 (83,6)	248 (77,5)	0,08
Dislipemia, n (%)	276 (51,7)	105 (49,1)	171 (53,4)	0,32
Diabetes mellitus, n (%)	235 (44,1)	94 (44,1)	141 (44,1)	0,99
Cardiopatía isquémica, n (%)	164 (30,7)	46 (21,5)	118 (36,9)	<0,01
EPOC, n (%)	126 (23,6)	26 (12,2)	100 (31,3)	<0,01
Escala NYHA clase III/IV, n (%)	101 (18,9)	52 (24,2)	49 (15,3)	0,01
<i>Signos Vitales</i>				
FC al ingreso, lpm*	96,7 ± 28,7	97,9 ± 28,5	95,9 ± 28,9	0,82
Ritmo sinusal al ingreso, n (%)	264 (49,4)	97 (45,1)	167 (852,2)	0,25
PAS (mmHg) al ingreso	139,9 ± 27,9	141,9 ± 28,7	138,6 ± 27,3	0,39
<i>Laboratorio</i>				
Hemoglobina, g/dl*	12,5 ± 2	12,2 ± 1,9	12,8 ± 2	<0,01
Creatinina sérica, mg/dl*	1,3 ± 0,8	1,1 ± 0,7	1,4 ± 0,8	<0,01
Tasa de FG, ml/min/m2+	62,1 (44,9-82,1)	58,6 (41-78,2)	64,3 (47,4-84,5)	0,08
NT-proBNP, pg/mL+	4205 (1814-10310)	3619 (1742-9082)	4727 (1900-10624)	0,08
<i>Ecocardiografía</i>				
FEVI, %+	50 (35-65)	60 (45-65)	40 (30-60)	<0,01
<i>Medicación</i>				
Betabloqueantes, n (%)	394 (77,1)	160 (78,8)	234 (75,9)	0,45
Diuréticos de Asa, n (%)	464 (90,8)	188 (92,6)	276 (89,6)	0,25
Antialdosterónicos, n (%)	182 (33,9)	63 (29,3)	119 (37,2)	0,03
IECA, n (%)	156 (30,5)	55 (27,1)	101 (32,8)	0,17
ARA II, n (%)	151 (28,3)	67 (31,3)	84 (26,3)	0,20

HP: Hospitalización previa; ICA: insuficiencia cardiaca aguda; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; NYHA: New York heart association; FC: frecuencia cardiaca; PAS: Presión arterial sistólica; FG: Filtrado glomerular; NT- proBNP: propéptido natriurético cerebral N – terminal; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II: antagonistas del receptor de angiotensina II.

3.2. Mortalidad y reingreso por insuficiencia cardiaca en la población general y estratificada según sexo

Se registraron un total de 190 eventos. La curva de supervivencia de la población general se muestra en la **Figura 1**. En lo que respecta a las causas específicas de muerte y/o reingreso por IC estratificadas según sexo se muestra en la **Figura 2**.

En base a estos datos, los hombres presentan una tendencia a una menor supervivencia que las mujeres pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (prueba de Mantel – Cox $p = 0.33$).

Figura 1. Curva de Kaplan – Meier de estimación de supervivencia. Mortalidad y/o reingreso por IC en la población general

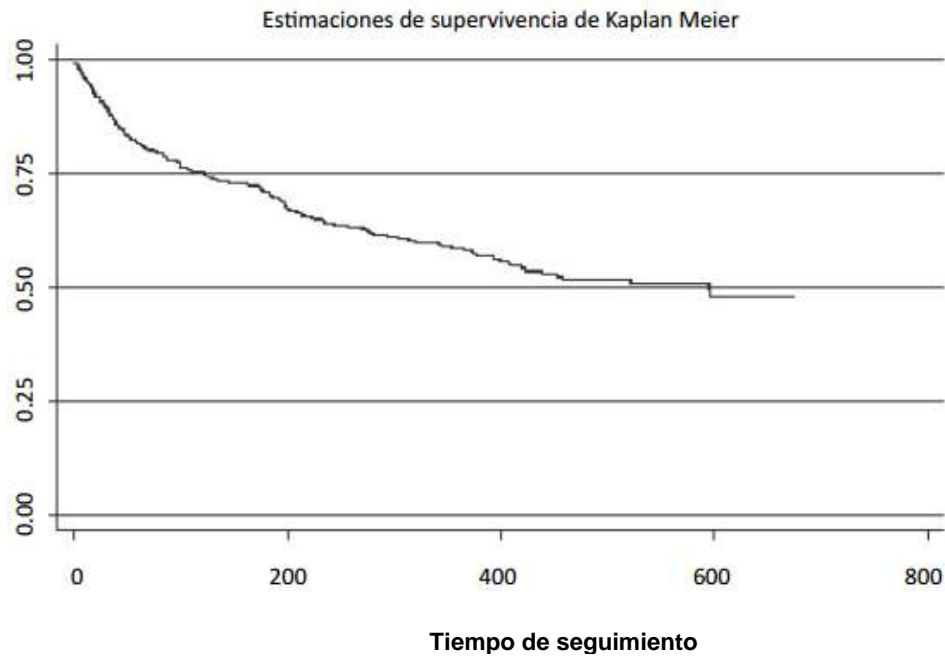
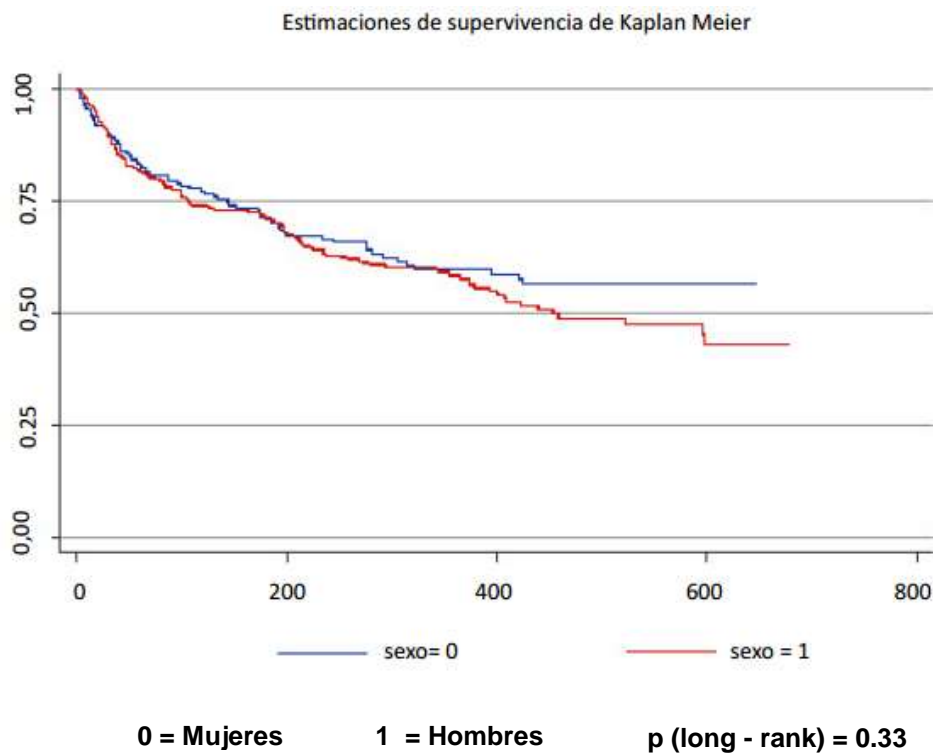


Figura 2. Curva de Kaplan – Meier de estimación de supervivencia. Mortalidad y/o reingreso por IC según sexo.



4. DISCUSIÓN

4.1. Supervivencia y Reingreso

Los resultados de este estudio indican que en nuestro entorno, el sexo no influye de forma significativa en el pronóstico de los pacientes tras un ingreso por IC. Este resultado coincide con los descritos en gran parte de estudios realizados con anterioridad en los que demuestran que las tasas generales de supervivencia en relación con el sexo tras un seguimiento medio son similares en hombres y mujeres **(8, 11, 15, 17, 18)**. Otros autores en contraposición a estos resultados, han descrito la existencia de mayor mortalidad en el caso de los hombres, así como mayor número de reingresos siendo estos resultados significativos **(23 - 27)**.

Es importante destacar que, a pesar de no encontrar en nuestro estudio diferencias estadísticamente significativas entre la supervivencia de ambos sexos en la población global de pacientes, sí que se ha visto que existe una tendencia en el caso de los varones a presentar menor supervivencia, coincidiendo con lo descrito en estudios previos **(11, 13, 15, 21)**.

En los diferentes artículos de la literatura analizados se ha visto que existe variabilidad en cuanto a los resultados obtenidos respecto a los reingresos diferenciando entre hombres y mujeres. Distintas publicaciones han concluido que las mujeres han presentado globalmente menor cantidad de reingresos respecto a los hombres **(11, 13, 23 - 27)**. Esto puede ayudar a esclarecer también la tendencia observada en este estudio hacia una mayor mortalidad y/o reingreso en el caso de los varones con respecto a las mujeres. Sin embargo, Jiménez – Navarro, MF y Anguita –Sánchez, M **(8)** exponen en su artículo que las mujeres presentaban mayor tasa de reingreso que los hombres significativamente.

4.2. Perfil clínico y diferencias fisiopatológicas de hombres y mujeres

El perfil clínico de los pacientes incluidos en nuestro registro es similar al descrito en otros estudios (2, 8, 11 – 13, 14 – 18, 20, 21). En los hombres la IC se desarrolla a edades más tempranas, su principal etiología es la cardiopatía isquémica, presentan FE_r en mayor proporción y predominaban las alteraciones renales y la EPOC. En el caso de las mujeres, la aparición de la IC se produce en edades más avanzadas con una FE_c en la mayoría de casos.

Clásicamente ha sido descrita la gran prevalencia de HTA en mujeres así como una posible causa de la IC (8, 11, 14, 15, 17, 18, 21). Sin embargo nuestro estudio no ha aportado diferencias estadísticamente significativas en hombres y mujeres.

Diversos factores podrían justificar las diferencias en el perfil clínico de hombres y mujeres. Se ha detallado tanto en animales como humanos, que las mujeres desarrollan un mayor grado de hipertrofia concéntrica con mejor preservación de la función sistólica en situaciones de sobrecarga de presión en relación con los varones que desarrollan un mayor grado de hipertrofia excéntrica y dilatación del ventrículo izquierdo (12, 14 - 20, 22).

4.3. Medicación en la insuficiencia cardiaca

Tanto en nuestro estudio como en estudios realizados con anterioridad (13, 14, 17, 18, 21) no existen diferencias estadísticamente significativas en la prescripción de fármacos (IECA, ARA II, Beta bloqueantes y diuréticos de asa) a excepción de los antialdosterónicos que en los resultados obtenidos en el presente estudio han sido prescritos más frecuentemente en el caso de los hombres.

4.4. Limitaciones del estudio

Algunas limitaciones de nuestro estudio merecen mención. En primer lugar, se trata de un estudio observacional en un solo centro, en el cual puede haber ciertas circunstancias específicas que influyan en el patrón de las hospitalizaciones. En segundo lugar, este estudio se llevó a cabo con pacientes del área de Castellón sin evaluar pacientes de otras áreas geográficas. Por último, el tiempo de seguimiento de nuestro estudio se extendió desde el 1 de octubre de 2016 hasta el 31 de julio de 2018, hecho que dificulta la observación de diferencias que podrían verse con un tiempo de seguimiento más prolongado y extraer conclusiones definitivas.

5. CONCLUSIONES

La IC constituye una causa de elevada morbimortalidad en nuestro entorno hospitalario sin que existan diferencias significativas entre ambos sexos. Se necesita más tiempo de seguimiento así como un mayor número de pacientes para extraer conclusiones definitivas.

6. AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi familia y amigos el apoyo recibido durante todos estos años de estudio, sin ellos no habría llegado hasta aquí. También agradezco a mi tutora el tiempo que me ha dedicado y la ayuda que me ha brindado. Gracias por todo.

7. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. Rev Esp Cardiol 2016;69(12):1167.-1167.
- (2) Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, Filippatos G. Insuficiencia cardiaca aguda: epidemiología, factores de riesgo y prevención. Revista Española de Cardiología 2015;68(3):245-248
- (3) Van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. European journal of heart failure 2016;18(3):242-252.
- (4) Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España en los últimos 20 años. Revista española de Cardiología 2013;66(8):649-656.
- (5) Walsh MN, Jessup M, Lindenfeld J. Women With Heart Failure: Unheard, Untreated, and Unstudied 2019.
- (6) Nguyen QD, Peters E, Wassef A, Desmarais P, Remillard-Labrosse D, Tremblay-Gravel M. Evolution of Age and Female Representation in the Most-Cited Randomized Controlled Trials of Cardiology of the Last 20 Years. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2018 Jun;11(6):e004713.
- (7) Pressler SJ. Women with heart failure are disproportionately studied as compared with prevalence: a review of published studies from 2013. J Cardiovasc Nurs 2016;31(1):84-88
- (8) Jiménez-Navarro MF, Anguita-Sánchez M. Insuficiencia cardiaca en la mujer. Diferencias de sexo en España. Revista española de cardiología suplementos 2008;8(4):23D-29D
- (9) Kerkhof PL, Miller VM. Sex-Specific Analysis of Cardiovascular Function. 2018.
- (10) Santas E, Valero E, Mollar A, García-Blas S, Palau P, Miñana G, et al. Carga de hospitalizaciones recurrentes tras una hospitalización por insuficiencia cardiaca aguda: insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada frente a reducida. Revista Española de Cardiología 2017;70(4):239-246.
- (11) Nakada Y, Kawakami R, Nakano T, Takitsume A, Nakagawa H, Ueda T, et al. Sex differences in clinical characteristics and long-term outcome in acute decompensated heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology 2016;310(7):H813-H820.

- (12) Meyer S, Brouwers FP, Voors AA, Hillege HL, de Boer RA, Gansevoort RT, et al. Sex differences in new-onset heart failure. *Clinical Research in Cardiology* 2015;104(4):342-350.
- (13) Dewan P, Rørth R, Jhund PS, Shen L, Raparelli V, Petrie MC, et al. Differential impact of heart failure with reduced ejection fraction on men and women. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(1):29-40.
- (14) Eisenberg E, Di Palo KE, Piña IL. Sex differences in heart failure. *Clin Cardiol* 2018;41(2):211-216.
- (15) Bozkurt B, Khalaf S. Heart failure in women. *Methodist DeBakey cardiovascular journal* 2017;13(4):216.
- (16) Chamberlain AM, Sauver JLS, Gerber Y, Manemann SM, Boyd CM, Dunlay SM, et al. Multimorbidity in heart failure: a community perspective. *Am J Med* 2015;128(1):38-45.
- (17) Taylor AL. Heart failure in women. *Current heart failure reports* 2015;12(2):187-195.
- (18) Zsilinszka R, Shrader P, DeVore AD, Hardy NC, Mentz RJ, Pang PS, et al. Sex differences in the management and outcomes of heart failure with preserved ejection fraction in patients presenting to the emergency department with acute heart failure. *J Card Fail* 2016;22(10):781-788.
- (19) Greiten LE, Holditch SJ, Arunachalam SP, Miller VM. Should there be sex-specific criteria for the diagnosis and treatment of heart failure? *Journal of cardiovascular translational research* 2014;7(2):139-155.
- (20) Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Seeland U, Hetzer R. Sex and gender differences in myocardial hypertrophy and heart failure. *Circulation Journal* 2010;74(7):1265-1273.
- (21) Riesgo A, Herrero P, Llorens P, Jacob J, Martín-Sánchez FJ, Bragulat E, et al. Influencia del sexo del paciente en la forma de presentación y en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda en los servicios de Urgencias españoles. *Medicina Clínica* 2010;134(15):671-677.
- (22) Azevedo A. Gender differences in heart failure. *Heart* 2008 Mar;94(3):264-265.
- (23) Savarese G, D'Amario D. Sex differences in heart failure. *Sex-Specific Analysis of Cardiovascular Function: Springer*; 2018. p. 529-544.
- (24) Rodriguez F, Wang Y, Johnson CE, Foody JM. National patterns of heart failure hospitalizations and mortality by sex and age. *J Card Fail* 2013;19(8):542-549.

(25) Martínez-Sellés M, Doughty RN, Poppe K, Whalley GA, Earle N, Tribouilloy C, et al. Gender and survival in patients with heart failure: interactions with diabetes and aetiology. Results from the MAGGIC individual patient meta-analysis. *European journal of heart failure* 2012;14(5):473-479.

(26) Lam CS, Carson PE, Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, Komajda M, et al. Sex differences in clinical characteristics and outcomes in elderly patients with heart failure and preserved ejection fraction: the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial. *Circulation: Heart Failure* 2012;5(5):571-578.

(27) Vaartjes I, Hoes A, Reitsma J, De Bruin A, Grobbee D, Mosterd A, et al. Age-and gender-specific risk of death after first hospitalization for heart failure. *BMC Public Health* 2010;10(1):637